

氏名 赤 星 文 彦

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 薬 学

学位授与番号 博乙第3646号

学位授与の日付 平成13年 9月30日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第4条第2項該当)

学位論文の題目 Discovery of orally-active nonpeptidic inhibitors of human chymase
(経口投与可能な非ペプチド性ヒトキマーゼ阻害剤の創製)

論文審査委員 教授 原山 尚 教授 成松鎮雄 教授 亀井千晶

学位論文内容の要旨

キマーゼはキモトリプシン様のセリンプロテアーゼであり、生体内で多彩な作用を示すが、代謝的に安定な阻害剤は報告されていない。筆者は強力な阻害活性と高い代謝的安定性を併せ持つヒトキマーゼ阻害剤を創製することにした。

ペプチド性キマーゼ阻害剤 Val-Pro-Phe- CF_3 (1)とヒトキマーゼの結合モデルの解析結果を基に非ペプチド性化合物をデザインした。トリフルオロメチル体のヒトキマーゼ阻害活性を評価し、1のVal-Pro部分がピリミジン-1-イルアセチル骨格に置換可能なこと、ピリミジン環2位の芳香環は強力な活性を得るために必須であり、Y-40335は強力なヒトキマーゼ阻害活性($K_i = 50.6 \text{ nM}$)を示すことを明らかにした。

さらに活性を向上させる目的で Y-40335 のトリフルオロメチル基を種々の複素環に置換した結果、二環式複素環に強力な活性が見出された。そのベンズオキサゾール環上の置換基の電子的効果は活性に影響を及ぼさず、5位にメトキシカルボニル基を導入すると活性が向上した。また、Y-40079は強力なヒトキマーゼ阻害活性($K_i = 4.85 \text{ nM}$)を示し、他のプロテアーゼをほとんど阻害しなかった。ラットに投与したところ血漿中からの消失は緩やかであったが、イヌでは速やかに消失した。

イヌにおいても優れた血漿中安定性を示す阻害剤を見出す目的で、Y-40335のトリフルオロメチルを置換基が導入可能なジフルオロメチレンに変換した。その置換基としてカルバモイルを用いると活性が向上し、そのカルバモイル上に疎水性基を導入するとキマーゼ選択性が向上した。また、Y-40018は強力なヒトキマーゼ阻害活性($K_i = 2.62 \text{ nM}$)を示し、他のプロテアーゼをほとんど阻害せず、ラットおよびイヌにおいて良好な薬物動態を示した。

これらの化合物は、キマーゼの生理学的な役割を明らかにするために有用なツールであり、キマーゼによって惹起される疾患の治療薬としても期待される。また、他のプロテアーゼ阻害剤のデザインにおいても重要な知見を与えるものである。

論文審査結果の要旨

キマーゼはキモトリプシン様のセリンプロテアーゼであり、生体内で多彩な作用を示すが、代謝的に安定な阻害剤は報告されていないので、強力な阻害活性と高い代謝安定性を合わせ持つヒトキマーゼ阻害剤を創製を目的としている。

ペプチド性キマーゼ阻害剤Val-Pro-Phe-CF₃(1)とヒトキマーゼの結合モデルの解析結果を基に非ペプチド性化合物をデザインし、1のVal-Pro部分がピリミジン-1-イルアセチル骨格に置換可能なこと、ピリミジン環2位の芳香環は必須である事ことを明らかにし、Y-40335を見い出した。

さらに改良を目指し、Y-40335のトリフルオロメチル基を種々の複素環へ置換する事を検討し、ベンズオキサゾール誘導体が強い活性を有する事を見い出した。この Y-40079は強力なヒトキマーゼに選択的な阻害活性を示した。ラットでは血漿中からの消失は緩やかであったが、イヌでは速やかに消失した。

そこで、イヌにも優れた血漿中の安定性を示す阻害剤の開発を目指し、Y-40335のトリフルオロメチル基を置換ジフルオロメチレン基に替え、その置換基としては疎水性のカルバモイル誘導体を導入するとキマーゼ選択性が向上する事を見い出し、Y-40018に到達した。本品は強力なヒトキマーゼ阻害活性を有し、他のプロテアーゼをほとんど阻害せず、ラットおよびイヌにおいても良好な薬物動態を示した。

これらの化合物は、キマーゼの生理学的な役割を明らかにするために有用なツールであり、キマーゼによって惹起される疾患の治療薬としても期待されるものである。

以上本研究の成果は関連領域の薬物開発にも多くの示唆に富む新規な知見を含んでおり、Medicinal Chemistryの発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士の学位論文として価値あるものと認定する。